

**INFLIXIMABIVASTA-AINEIDEN JA JÄÄNNÖSPITOISUUKSIEN  
MITTAAMINEN REUMATOLOGISILLA POTILAILLA KÄYTÄNNÖN  
KLIINISESSÄ TYÖSSÄ**

LK Joni Peltomäki

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Tammikuu 2015

# **SISÄLLYS**

<b>1. JOHDANTO</b>	<b>1</b>
<b>2. AINEISTO JA MENETELMÄT</b>	<b>4</b>
<b>2.1 AINEISTO</b>	<b>4</b>
<b>2.2 MENETELMÄT</b>	<b>4</b>
<b>3. TULOKSET</b>	<b>5</b>
<b>4. POHDINTA</b>	<b>11</b>
<b>LÄHTEET</b>	<b>15</b>

---

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

PELTOMÄKI JONI: INFLIXIMABIVASTA-AINEIDEN JA JÄÄNNÖSPITOISUUKSIEN MITTAAMINEN  
REUMATOLOGISILLA POTILAILLA KÄYTÄNNÖN KLIINISESSÄ TYÖSSÄ

Kirjallinen työ, 16 s

Ohjaajat: Dos Pia Isomäki, LT Heidi Mäkinen

Avainsanat: immunologia, reumataudit, TNF- $\alpha$ -salpaajat, hoitokustannukset, lääkevast

---

TNF- $\alpha$  salpaajat ovat mullistaneet reumasairauksien hoidon. Niitä on käytetty erityisesti tavanomaiseen antireumaattiseen lääkitykseen huonosti vastaavan taudin hoidossa. Useimmat potilaat saavuttavat hyvän vasteen TNF- $\alpha$  salpaajilla, mutta osan hoidossa vastetta ei saavuteta, tai se menetetään myöhemmin. Syynä tähän on havaittu immunisoituminen lääkeaineelle, joka voidaan todeta vasta-aine- ja jäännöspitoisuusmittauksin. Näiden mittausten on todettu olevan hoidon suunnittelun kannalta hyödyllisiä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin millaisiin toimenpiteisiin nämä mittaukset johtavat kliinisessä työssä infliximabia saavilla potilailla.

Aineistona tutkimuksessa olivat Tays:an reumakeskuksen reumatologisilla indikaatioilla infliximabia saavat potilaat, yhteensä 48 potilasta. Infliximabin jäännöspitoisuus sekä vasta-aineet mitattiin ja tarvittaessa hoitoa muutettiin reumatologin harkinnan mukaan. Tiedot diagnoosista, taudin aktiivisuudesta sekä reumalääkkeistä ja mahdollisista muutoksista hoidossa kerättiin potilastietojärjestelmästä ja GoTreatIt -ohjelmasta.

Vasta-aineita infliximabia vastaan todettiin kuudella potilaalla. Viidellä heistä infliximabin jäännöspitoisuus oli mittaamattoman matala ja yhdellä alhainen. Infliximabihoito lopetettiin kaikilta immunisoituneilta, kahdella tauti oli aktiivinen ja tilalle aloitettiin rituksimabi. Kolmella sairaus oli remissiossa ja muuta lääkitystä ei aloitettu tilalle, yhdellä päädyttiin sulfasalatsiinin uudelleenaloitukseen. Jäännöspitoisuudet olivat mittaamattomissa viidellä potilaalla. Välille 0,03-0,5  $\mu\text{g/ml}$  sijoittui kaksi ja välille 0,5-2  $\mu\text{g/ml}$  13 potilasta, optimaalinen taso 2-10  $\mu\text{g/ml}$  oli 23:lla potilaalla ja yli 10  $\mu\text{g/ml}$  viidellä potilaalla.

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että vasta-aineiden ja jäännöspitoisuuksien mittaaminen muuttaa hoitosuunnitelmaa merkittäväällä osalla potilaista. Optimaalinen jäännöspitoisuus oli vain 48% prosentilla potilaista. Osalla immunisoituneista potilaista tauti oli remissiossa ja biologinen lääkehoito voitiin kokonaan lopettaa saavuttaen merkittäviä säästöjä hoitokustannuksissa. Nämä havainnot tukevat näiden mittausten käyttöä kliinisessä työssä.

# 1. JOHDANTO

Biologiset lääkkeet, erityisesti TNF- $\alpha$  salpaajat, ovat viimeisen reilun kymmenen vuoden aikana mullistaneet monien kroonisten tulehduksellisten sairauksien hoidon. Yleisimmin käytetyt TNF- $\alpha$  salpaajat ovat olleet infliximabi, adalimumabi ja etanersepti. (Vincent ym. 2013) Infliximabi on kimeerinen monoklonaalinen IgG1 luokan tuumorinekroositekijä alfan vasta-aine. Se on yhdistelmä hiirestä peräisin olevia sekä humaaneja proteiinirakenteita, ja siksi siis sitä kutsutaan kimeeriseksi valmisteeksi. Sen voisi kuvitella olevan esimerkiksi adalimumabia ja etanerseptiä immunogeenisempi johtuen siitä, ettei se ole täysin humaani. Tästä onkin tutkimuksissa viitteitä. (Jung ym. 2014) Sitä on sen markkinoille tulon jälkeen 1990-luvun lopulta alkaen käytetty laajasti eri autoimmuunisairauksien hoitoon.

TNF- $\alpha$  salpaajien reumatologisia käyttöindikaatioita ovat nivelreuma, nivelpsoriaasi, selkärankareuma sekä lastenreuma. (Tak ym. 2011) Biologiset lääkkeet, mukaanlukien infliximabi ovat vakiinnuttaneet asemansa reumasairauksien hoidossa erityisesti silloin, kun tavanomaiseen antireumaattiseen lääkitykseen saatu vaste on riittämätön. TNF- $\alpha$  salpaajat rauhoittavat tulehdusta ja hidastavat niveltuhon kehittymistä. (Nivelreuma: Käypä Hoito - suositus 2009)

Useimmat potilaat saavat riittävän vasteen TNF- $\alpha$  salpaajiin. Kuitenkaan aina teho ei ole riittävä, tai ilmenee huomattavia sivuvaikutuksia, kuten infuusioreaktioita. (Schouwenburg ym. 2013) Tehon menetys saattaa myös tulla myöhemmin, vaikka hoidon alussa olisikin vastetta saavutettu (secondary failure). (Vincent ym. 2013)

Biologiset lääkkeet voivat ihmisessä aiheuttaa immuunivasteen, jolloin lääkevasta-aineita alkaa muodostua kyseistä lääkettä vastaan. Tämä on mahdollista riippumatta siitä, onko kyseessä kimeerinen vai täysin humaani valmiste. (Vincent ym. 2013)

Infliksimabihoidon epäonnistumisen sekä infuusioreaktioiden taustalla on osoitettu olevan yhtenä syynä juuri lääkevasta-aineet. (Schouwenburg ym. 2013, Garces ym. 2012, Bendtzen ym. 2006, de Vries ym. 2007) Vasta-aineita TNF- $\alpha$  salpaajia, erityisesti infliximabia ja adalimumabia vastaan kehittyy merkittäväälle osalle reumapotilaista. Lähteestä riippuen tämä osuus infliximabin kohdalla vaihtelee välillä 6-61%. (Vincent ym. 2013) Lääkevasta-aineiden muodostuminen voi johtaa hoidon tehon heikkenemiseen kahdella tavalla. Neutraloivat vasta-aineet estävät lääkeaineen sitoutumisen sen kohteeseensa, ja näin estävät sen vaikutuksen. Toisaalta sekä neutraloivien, että ei neutraloivien vasta-aineiden sitoutuminen lääkeaineeseen voi johtaa sen nopeampaan poistumiseen elimistöstä, eli puoliintumisaika lääkkeellä lyhenee. Jälkimmäinen voidaan havaita erityisesti lääkkeen matalina seerumipitoisuuksina. Myös liitännäislääkehoidot vaikuttavat infliximabihoitoon, sillä metotreksaatin on havaittu sekä pidentävän infliximabin puoliintumisaikaa että vähentävän lääkevasta-aineiden muodostusta. (Sipponen ja Kolho 2013, Schouwenburg ym. 2013) Myös atsatiopriinilla ja merkaptopuriinilla on havaittu olevan samankaltainen vaikutus. (Schouwenburg ym. 2013) Liitännäislääkityksen optimoinnilla voidaan siis tehostaa TNF- $\alpha$  salpaajahoidoa sekä ehkäistä sen epäonnistumista.

Normaalit yksilölliset erot farmakokinetiikassa voivat johtaa eriäviin lääkeainepitoisuuksiin eri potilaiden välillä, vaikka annokset sovitettaisiin painon mukaan ja annosvälit olisivat samat. (Klotz ym. 2007) Tämä johtaa sekä yli- että alihoitamiseen mikäli annosta ja annosväliä ei soviteta yksilöllisesti mittaamalla lääkeainepitoisuuksia. Lääkevasta-aineiden muodostuminen ja myös pelkästään farmakokineettisistä syistä johtuva matala lääkeainepitoisuus johtavat joko taudin aktiivisuuden lisääntymiseen tai vain turhaan lääkehoitoon ja altistumiseen haittavaikutuksille. TNF- $\alpha$  salpaajien jäännöspitoisuuksien ja lääkevasta-aineiden mittaamisen on todettu auttavan päätöksentekoa lääkehoitoa suunniteltaessa ja myös johtavan säästöihin hoitokustannuksissa. (Vincent ym. 2013, Krieckaert ym. 2013, Bendtzen 2012, Garces ym. 2014)

Ensimmäisen TNF- $\alpha$  salpaajahoidon vasteen osoittauduttua riittämättömäksi on rutiinisti käytetty menettelyä, jossa on joko lisätty annosta, lyhennetty annosteluväliä, vaihdettu toiseen TNF- $\alpha$

salpaajaan tai täysin toisella mekanismilla vaikuttavaan lääkkeeseen. (Vincent ym. 2013) TNF- $\alpha$  salpaajan vasta-aineiden sekä jäännöspitoisuuden mittaaminen muuttaa menettelytapaa näissä tapauksissa seuraavanlaiseksi. Mikäli lääkevasta-aineita ei ole muodostunut, mutta lääkeainepitoisuus on matala voidaan hoitovastetta parantaa suurentamalla annosta tai lyhentämällä annosväliä. Mikäli lääkevasta-aineita on muodostunut ja jäännöspitoisuus on pieni, vaihdetaan toiseen TNF- $\alpha$  salpaajaan. Jäännöspitoisuuden ollessa riittävä ilman vasta-ainemuodostusta harkitaan vaihtoa toisella mekanismilla vaikuttavaan lääkkeeseen, mutta mikäli vasta-aineita on muodostunut ja jäännöspitoisuus on suuri saattaa kyseessä olla väärä positiivinen tulos vasta-aineiden määrittämisessä. (Best Practice Reumasairaudet 2013, Bendzen 2012)

Jäännöspitoisuuksien mittaamista voisi hyödyntää myös remissiossa olevien potilaiden hoitoa suunniteltaessa. Taudin ollessa remissiossa voitaisiin hoitoa keventää, jos jäännöspitoisuus on suuri, ja näin vähentää haittavaikutusriskiä, ja toisaalta, jos pitoisuus on pieni, voidaan ajatella taudin pysyvän remissiossa TNF- $\alpha$  salpaajahoidosta huolimatta, ja tällöin hoidon lopettamista voitaisiin harkita. (Sipponen ja Kolho 2013, Best Practice Reumasairaudet 2013)

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli; 1. selvittää paljonko infliximabia saavia reumatologisia potilaita Tays:an Reumakeskuksessa on ja kuinka monella oli todettavissa vasta-aineita infliximabia vastaan, 2. kuinka monella infliximabipitoisuus oli yli tai alle tavoitetason sekä 3. minkälaisiin toimenpiteisiin näiden tekijöiden toteaminen johti. Lisäksi selvitettiin mitkä olivat näiden potilaiden diagnoosit, kuinka aktiivinen tauti oli, mikä oli menossa oleva muu reumalääkitys, mitä aiempia biologisia lääkehoitoja oli kokeiltu sekä mikä oli heidän infliximabihoitonsa kesto, infuusioväli ja annos.

## **2. AINEISTO JA MENETELMÄT**

### **2.1 Aineisto**

Tutkimus oli retrospektiivinen poikkileikkaustutkimus. Aineistona tässä tutkimuksessa olivat kaikki infliximabitutkimukseen suostumuksensa antaneet Tays:ssa reumatologisilla indikaatioilla Reumakeskuksessa infliximabia vuonna 2014 saaneet potilaat. Kokonaisuudessaan 51 potilasta antoi suostumuksen tutkimukseen, näistä kolme jäi pois lopullisesta tutkimuksesta, yksi infliximabihoidon keskeytymisen vuoksi, yksi tutkimuskäynnin toteutumattomuuden vuoksi ja yksi vasta-aine- ja jäännöspitoisuusmittauksia edeltäneen infuusiovälin tarkoituksettoman pitkittymisen vuoksi.

### **2.2 Menetelmät**

Potilaista otettiin ennen lääkeinfuusiota näytteet infliximabivasta-aineiden sekä infliximabin jäännöspitoisuuden määrittämistä varten. Määritykset tehtiin Sanquin Blood Supplyn laboratoriossa Hollannissa käyttämällä vasta-aineiden mittaamiseen antigen binding testiä (RIA) ja jäännöspitoisuuden mittaamiseen ELISA:ta. Lisäksi on mitattu osana normaalia infuusiokäyntiä CRP sekä Lasko. Potilasasiakirjoista on kerätty diagnoosi, taudin kesto sekä potilaan ikä. Kaikista potilaista on kerätty meneillään oleva reumalääkitys, aiemmat biologiset hoidot ja infliximabihoidon kesto, infuusioväli sekä annos. Erikseen selvitettiin potilasasiakirjoista myös kahden viimeisimmän infuusiovälin kesto.

Tutkimuskäynnillä potilaista tutkittiin yleisvointi ja kipu sekä lääkärin arvio VAS –janalla, turvonneet ja arat nivelet 46-nivelen mukaan, toimintakykyindeksi HAQ, nivelreuman aktiivisuusindeksi DAS28 ja selkärankareumapotilaista BASDAI ja BASFI indeksit. Lisäksi potilaista

kirjattiin tiedot mihin toimenpiteisiin infliximabi-jäännöspitoisuuden ja vasta-aineiden määrittäminen johti, ja nämä kerättiin potilasasiakirjoista. Tutkimuskäynnin tiedot kirjattiin GoTreatIt –ohjelmaan, josta ne kerättiin aineistoa varten. Analyysit tehtiin Microsoft Excel 2010 ohjelmaa käyttäen.

### 3. Tulokset

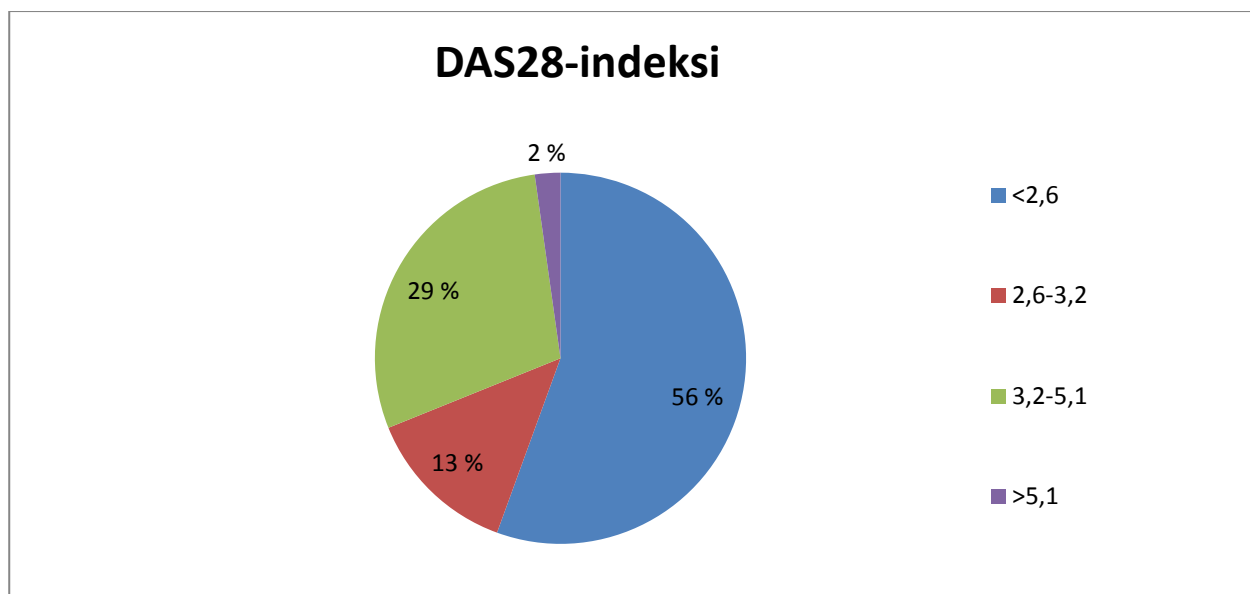
Aineistossa potilaiden iän mediaani oli 50-vuotta. Koko aineistossa taudin keston mediaani oli 16 vuotta. Spondyloartropatia ryhmän potilaita aineistossa oli 23, nivelreumapotilaita 10, juveniiliartriittipotilaita 12 ja seronegatiivinen oligoartriitti oli kolmella potilaalla.

Aiemmin infliximabia saaneita potilaita oli 5. Muista biologisista lääkkeistä etanerseptiä oli saanut 15 potilasta, adalimumabia 18 potilasta, sertolitsumabipegolia 2 potilasta, abataseptia 3 potilasta, golimumabia 3 potilasta, tosilitsumabia 3 potilasta ja rituksimabia 1 potilas. Infliximabi oli nyt ensimmäistä kertaa ja tähän mennessä ainoana biologisena lääkkeenä käytössä 24 potilaalla. Metotreksaatti oli käytössä 26 potilaalla (54%) ja annoksen keskiarvo oli 19,5 mg. Prednisoloni oli käytössä 15 potilaalla, leflunomidi 6 potilaalla, hydroksiklorokiini 6 potilaalla, sulfasalatsiini 14 potilaalla, kulta 1 potilaalla ja siklosporiini 1 potilaalla. Prednisolon annoksen keskiarvo oli 4,7 mg päivässä.

Infliximabihoidon keston keskiarvo oli 39 kuukautta. Infliximabiannoksen keskiarvo oli 281,3 mg ja infuusiovälin keskiarvo oli 7,5 viikkoa, yleisin annosväli oli 8 viikkoa.



Koko aineistossa La oli keskimäärin 15,79 mm/h ja CRP oli keskimäärin 6,2 mg/l. Lääkärin arvio taudin aktiivisuudesta janalla 0-100 oli keskimäärin 19,6, nämä tiedot puuttuivat 18:lta potilaalta. DAS28 indeksi oli keskimäärin 2,6 ja arvo puuttui kolmelta potilaalta. Ohessa kuva indeksin jakaumasta (kuva 1). Turvonneita niveliä 46 nivelen mallin mukaan oli keskimäärin aineistossa 0,9 ja arkoja niveliä 1,6. Nämä tiedot puuttuivat 12:lta potilaalta.

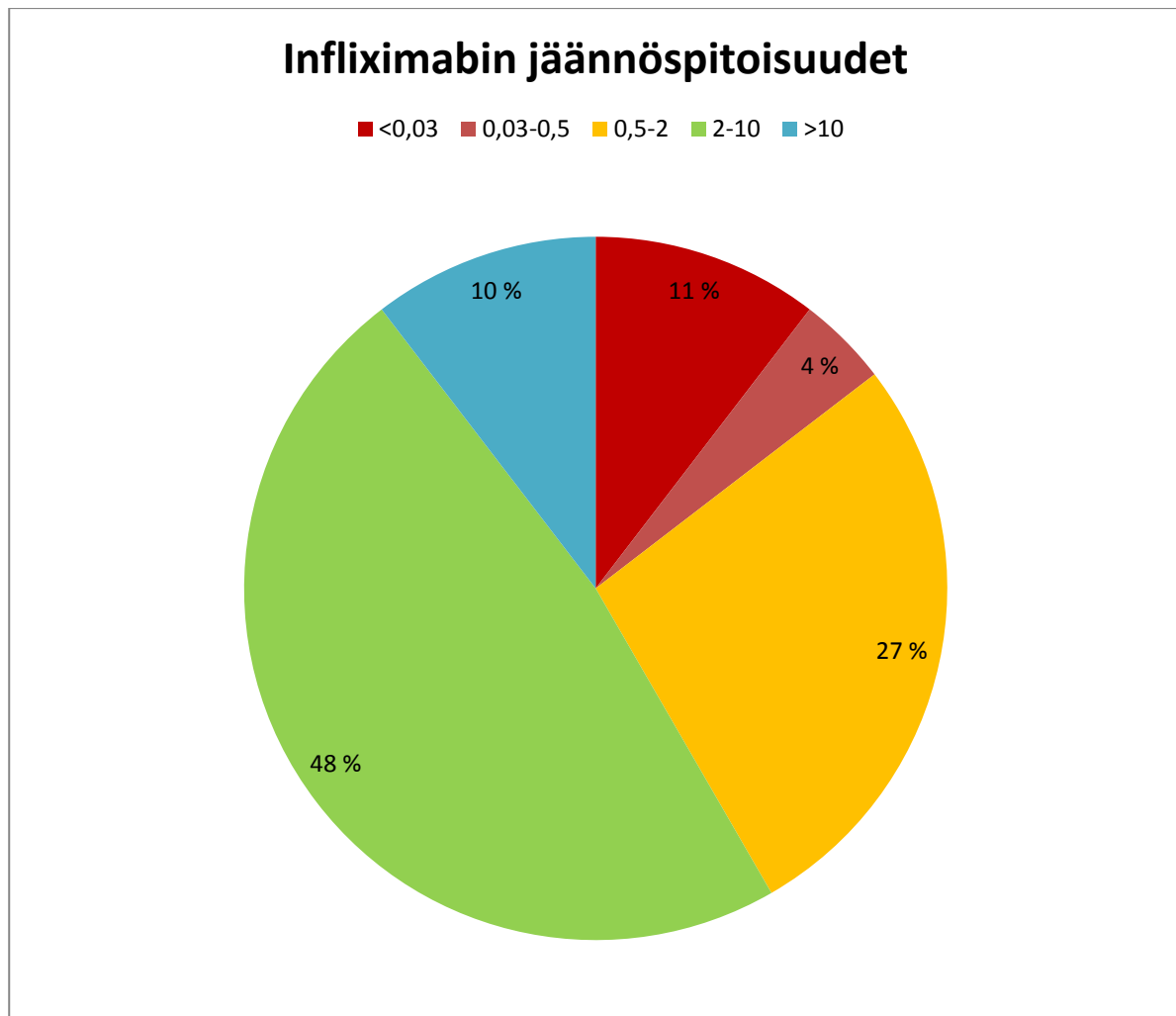


**Kuva 1.** DAS28-indeksin arvojen jakauma. Alle 2,6 oleva arvo tarkoittaa remissiota, 2,6 – 3,2 tarkoittaa matalaa taudin aktiivisuutta, 3,2 – 5,1 kohtalaista aktiivisuutta ja yli 5,1 korkeaa taudin aktiivisuutta.

HAQ-indeksi 0-3 oli keskimäärin 0,8 ja tieto puuttui 23:lta potilaalta. Kipu janalla 0-100 potilaan oman arvion mukaan oli keskimäärin 38,3 ja neljältä potilaalta tieto puuttui. Potilaan arvio yleisvoinnista janalla 0-100 oli keskimäärin 35,4 ja tämä tieto puuttui kolmelta potilaalta.

Spondyloartropatiaryhmässä taudin aktiivisuutta mittaava BASDAI-indeksi oli keskimäärin 3,3 ja toimintakykyä mittaava BASFI-indeksi 2,7. Nämä tiedot puuttuivat kahdeksalta ryhmän potilaalta.

Koko aineistossa infliximabipitoisuudet jakautuivat seuraavalla tavalla: alle 0,03 µg/ml, eli mittaamattoman matala viisi potilasta, 0,03-0,5 µg/ml kaksi potilasta, 0,5-2 µg/ml 13 potilasta, 2-10 µg/ml 23 potilasta ja yli 10 µg/ml viisi potilasta. Ohessa kuva jakaumasta (kuva 2).



**Kuva 2.** Infliximabijäännöspitoisuuksien jakauma.

Infliximabivasta-aineita todettiin kuudella potilaalla. Nivelreumaa sairastavia heistä oli kaksi, juveniiliartriittia kaksi ja oligoartriittia kaksi. Oheisissa taulukoissa (taulukot 1 ja 2) on esitettyä tutkitut tiedot koko aineistosta. Taulukossa prednisolonin annos on ilmoitettu milligrammoina päivässä keskimäärin, kahdella potilaalla käytössä oli vuoropäivin vaihtuva annos.

ID	Ikä (v)	Dg	IFX kesto (v)	IFX DL (µg/ml)	ADA (au/ml)	Dg	IFX annos	ammosväli (vk)	IFX kesto (kk)	Hoidon päätös	Aiemmat biologiset	MTX (mg)	PRED (mg)	Other DMARDs
1	63	17	1,0	<12	SpA	300	6		120	jatkuu ennaltaan	ei, IFX			7,5 LEF
2	64	30	8,0	<12	AS	400	8		30	jatkuu ennaltaan	ei			LEF, SLZ
3	58	20	4,9	<12	RA-	300	7		45	vaihto abataseptiin	ETN, ADA, TOC	25		5,0 ei
4	59	11	1,9	<12	RA+	300	8		9	infusioväli 8 vk -> 6 vk	ei	25		3,8 ei
5	58	1	4,8	<12	AS	300	8		4	jatkuu ennaltaan	ei	25		ei
6	53	16	3,1	<12	RA-	200	8		17	jatkuu ennaltaan	ETN, ADA, GLM, TOC, ABA			1,3 LEF
7	23	9	0,0	43	JIA	200	8		18	infiximabi loppuu, sulfasalatsiini uudelleen	ei	25		HQC
8	65	16	1,4	<12	RA+	200	8		5	remicade 200 mg -> 300 mg	ETN			2,5 LEF, SLZ
9	23	9	3,4	<12	JIA	500	8		13	jatkuu ennaltaan	ADA, ETN	15		ei
10	17	15	28,0	<12	SpA	400	7		22	jatkuu ennaltaan	ADA, ABA, RIT, IFX			LEF
11	17	13	12,0	<12	JIA	400	5		26	jatkuu ennaltaan	ADA	25		ei
12	21	16	0,3	37	JIA	200	8		119	infiximabi loppuu	ei	15		ei
13	48	14	4,7	<12	AS	400	7		34	jatkuu ennaltaan	ADA			ei
14	34	5	2,2	<12	AS	300	8		10	jatkuu ennaltaan	ADA, ETN			ei
15	48	32	3,7	<12	JIA	300	7		34	ammosväli 8 vk -> 6 vk	ADA, TOC	25		7,5 SLZ
16	76	54	2,9	<12	RA+	300	7		109	jatkuu ennaltaan	ADA			2,5 ei
17	33	21	4,7	<12	JIA	300	6		44	jatkuu ennaltaan	ADA, ETN			CIC
18	63	39	0,6	<12	AS	200	10		82	jatkuu ennaltaan	ei			SLZ
19	19	4	1,4	<12	JIA	200	8		14	jatkuu ennaltaan	ei	25		HQC, SLZ
20	72	35	6,4	<12	SpA	200	7		44	jatkuu ennaltaan	ADA, ETN, CZP, IFX			5,0 SLZ
21	29	26	2,9	<12	JIA	300	8		22	jatkuu ennaltaan	GLM, IFX	20		ei
22	46	17	5,3	<12	SpA	400	6		15	jatkuu ennaltaan	ADA	10		5,0 ei
23	60	2	1,4	<12	RA-	300	8		8	infusioväli 8 vk -> 7 vk	ei	10		5,0 HQC, SLZ
24	44	7	2,2	<12	SpA	300	6		36	jatkuu ennaltaan	ei			2,5 ei
25	48	14	1,6	<12	AS	200	8		6	annos 200 mg -> 300 mg, seuraava väli tiilipäisesti 6 vk	ETN, GLM	15		ei
26	48	3	<0,03	36	Oligo	300	8		16	infiximabi loppuu	ei	25		7,5 SLZ
27	24	7	<0,03	160	Oligo	200	8		32	infiximabi loppuu	ei, IFX			LEF
28	62	29	15,0	<12	AS	300	6		95	infusioväli 6 vk -> 7 vk	ei	15		ei
29	52	10	9,0	<12	SpA	300	6		103	jatkuu entisellään	ei	25		HQC, SLZ
30	76	14	7,0	<12	SpA	300	7		7	jatkuu entisellään	ei			5,0 ei
31	54	12	0,3	<12	AS	200	8		4	annos 200 mg -> 300 mg	ETN, ADA			ei
32	55	32	4,0	<12	RA+	300	7		19	vaihto rituksimabiin	ei			ei
33	52	7	<0,03	25	RA+	300	8		20	vaihto rituksimabiin	ei			ei
34	65	35	1,6	<12	SpA	300	8		151	jatkuu ennaltaan	ei			5,0 ei
35	24	11	1,8	<12	JIA	300	9		42	annos 300 mg -> 400 mg	ADA, ETN	25		ei
36	83	34	4,5	<12	SpA	400	8		125	jatkuu entisellään	ei	13		ei
37	57	15	1,5	<12	SpA	200	7		59	annos 200 mg -> 300 mg	ADA, ETN	25		5,0 ei
38	34	20	15,0	<12	JIA	300	8		8	annos 300 mg -> 200 mg	ADA	25		ei
39	48	20	1,8	<12	RA-	200	8		6	jatkuu ennaltaan	ei			HQC, SLZ, AU
40	24	22	1,2	<12	JIA	300	7		68	jatkuu ennaltaan	ETN	20		ei
41	58	0	3,7	<12	SpA	200	8		4	jatkuu ennaltaan	ei			SLZ
42	61	27	11,0	<12	AS	200	8		4	jatkuu ennaltaan	ei			SLZ
43	31	1	6,8	<12	SpA	200	8		4	jatkuu ennaltaan	ei	15		SLZ
44	51	24	1,8	<12	Oligo	300	8		29	infusioväli 8 vk -> 6 vk	ETN	15		ei
45	40	13	2,5	<12	AS	200	10		60	jatkuu ennaltaan	ei			ei
46	49	31	<0,03	470	RA+	300	8		8	vaihto rituksimabiin	ei	15		ei
47	62	30	7,5	<12	AS	300	6		112	jatkuu ennaltaan	ei	20		HQC, SLZ
48	28	17	3,2	<12	JIA	200	8		30	jatkuu ennaltaan	ETN, ADA, CZP, ABA	10		ei
KA	47,5	17,9	4,7	128,5			281,3		7,5	39,4				4,7
SD	17,2	11,5	5,1	159,5			72,6		1,0	39,3				1,9
M	50,0	16,0	3,2	40,0			300,0		8,0	23,9				5,0

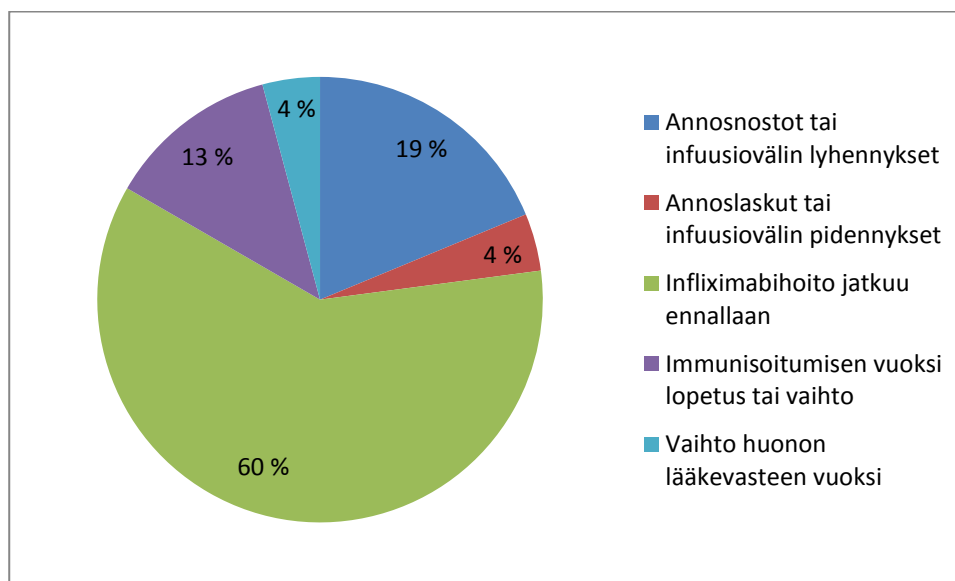
**Taulukko 1.** Potilaiden lääkitys- ja diagnoositiedot sekä vasta-aineet ja jäännöspitoisuudet. KA = keskiarvo, SD = keskihajonta, M = mediaani. IFX DL = infliximabin jäännöspitoisuus, ADA = vasta-aineet. SpA = spondylartropatia, AS = selkärankareuma = RA- = seronegatiivinen nivelreuma ja RA+ = seropositiivinen nivelreuma, JIA = lastenreuma, Oligo = oligoartriitti. Aiemmat biologiset lääkkeet rivillä ETN = etanersepti, ADA = adalimumabi, TOC = tosilitsumabi, GLM = golimumabi, ABA = abatasepti, RIT = rituksimabi, CZP = sertolitsumabi pegoli, IFX = infliximabi aiemmin. MTX = metotreksaatti, PRED = prednisoloni, mg/päivä keskimäärin, DMARD = antireumaattinen lääke, LEF = leflunomidi, SLZ = sulfasalatsiini, HQC = hydroksiklorokiini, CIC = siklosporiini, AU = kulta.

ID	ESR	CRP	SJ46	TJ46	DAS28	HAQ(0-3)	Pain	Pat. Glob.	Inv. Glob.	BASFI	BASDAI
1	40	23	1	0	2,9	0,63	3	2	20		
2	2	0	1	2	1,4		56	47		4	4,7
3	31	17			4,3	0,88	74	53	15		
4	20	0			3,4	0	20	9	30		
5	29	0	0	0	3,2		44	62		3	3,1
6	8	4	1	2	2,5	1,13	69	36	10		
7	2	0			2,2	0,38	62	35	30		
8	8	1	0	1	2,3	0,63	10	22			
9	35	19			2,5		1	3	40	0,2	0,7
10	2	0							40		
11	5	1	0	0	1,3	0	0	9	0		
12	5	3	0	0							
13	2	1	0	0	1,2		57	48	0	2,8	4
14	2	1	0	0	1,4		47	65	5	1,9	5,5
15	44	32			4,6	1,88	50	20	35		
16	22	3	0	0	3,4		65	88	10		
17	10	2	0	0	1,8	0,5	11	10	10		
18	19	11	0	0	2,1			0			
19	5	0			2,3	0,13	16	8			
20	5	1	5	4	4,2		90	93	35		
21	2	1	0	0	0,5	0	0	0	0		
22	16	4	1	1	3,6	1,5	64	58	20		
23	2	12	2	3	2,7	0,13	63	63	45		
24	19	2	0	1	2,8		51	15		2,8	0,7
25	10	1	1	3	3,9		93	74	15	4,3	5,9
26	1	0			0,2	0,13	35	15	15		
27	5	6			2,6	0,25	45	46			
28	18	2	0	1	2,6		3	1	1	0,2	0,2
29	5	3	0	1	2,4		29	52		3,4	3,9
30	33	51	0	0	3,4		59	67	10		
31	5	1	0	0	1,5		34	29	25	4	3,1
32	73	6	7	7	5,4	2,75	71	40			
33	33	6	0	12	4,9	1,63	74	83	25		
34	28	8	1	3	3,9	0,63	22	21	15		
35	4	11	3	3							
36	20	5			4		23	62	30		
37	5	1	0	0	1,7	0,5	64	41	10	2,1	6,2
38	2	0			0,5	0	0	0			
39	10	7	2	2	3,2	1,88	38	29			
40	5	1	0	0	1,3	0,25	17	12			
41	2	1	0	6	2,6		43	52		5,2	4,6
42	2	1	0	0	0,5		0	0	5	0	0
43	5	1	0	0	1,7		41	43		1,1	2,5
44	102	9	1	1	3,9	2,13	62	50	25		
45	8	1	0	0	1,5		5	3		0,6	0,4
46	10	26	7	0	2,8	1	16	33	60		
47	22	3	1	4	4,4		59	86		7,7	7
48	15	7			2	0	0	8	8		
KA	15,8	6,2	0,9	1,6	2,6	0,8	38,3	35,4	19,6	2,7	3,3
SD	19,1	9,7	1,8	2,5	1,2	0,8	27,1	27,3	14,8	2,0	2,3
M	8,0	2,0	0,0	0,5	2,6	0,5	42,0	35,0	15,0	2,8	3,5

**Taulukko 2.** Potilaiden taudin aktiivisuustiedot ja toimintakyky. KA = keskiarvo, SD = keskihajonta, M = mediaani. ESR = lasko mm/h, CRP mg/l, SJ46 = turvonneet nivelet 46 –nivelen mukaan, TJ46 = arat nivelet 46 –nivelen mukaan, Pain = potilaan arvio kivusta VAS janalla 0-100, Pat. Glob. = potilaan arvio yleisvoinnista VAS janalla 0-100, Inv. Glob. = lääkärin arvio yleisvoinnista VAS janalla 0-100.

Immunisoituneilla potilailla infliximabihoito lopetettiin. Kahdella tauti oli selvästi aktiivinen ja tilalle heille molemmille aloitettiin rituksimabi. Kolmella potilaalla sairaus oli remissiossa ja muuta lääkitystä ei aloitettu tilalle. Yhdellä taudissa oli lievää aktiivisuutta ja päädyttiin sulfasalatsiinin aloittamiseen uudelleen.

Koko aineistossa infliximabijäännöspitoisuuden ja vasta-aineiden mittaamisen jälkeen infliximabihoito jatkui ennallaan 29 potilaalla. Annosnostoon päädyttiin yhdeksän ja annoslaskuun kahden potilaan kohdalla. Immunisoitumisen vuoksi hoito lopetettiin tai vaihdettiin kuuden potilaan kohdalla ja lääkevasteesta johtuen hoito vaihtui kahden potilaan kohdalla. Ohessa kuvaaja toimenpiteistä mittausten jälkeen. (kuva 3).



**Kuva 3.** Toimenpiteet mittausten jälkeen.

Kahden viimeisimmän infuusiovälin tarkistuksessa havaittiin yli viikon lyhentymiä viimeisimmässä infuusiovälissä kolmella potilaalla, 1, 2,1 ja 2,3 viikkoa, joista 2,3 viikkoa aikaistettu infuusio oli tarkoituksenmukainen aktiivin taudin vuoksi. Toiseksi viimeisin väli oli lyhentynyt viikon verran yhdellä potilaalla. Viidellä potilaalla viimeisin infuusioväli oli viikon tai yli liian pitkä, kahdella yhden viikon ja kolmella 1,1 viikkoa. Toiseksi viimeinen infuusioväli oli pidentynyt viikolla tai yli

kahdeksalla potilaalla, heillä välit olivat 2,9 viikkoa, 2,1 viikkoa, 2 viikkoa ja kolmella yksi viikko sekä kahdella 1,9 viikkoa. Neljällä potilaalla mittauksia edeltänyt infuusio oli kolmas, eli infliximabihoito oli juuri aloitettu. Ohessa taulukko (taulukko 3), jossa on esitetty kahden viimeisimmän infuusiövälän poikkeamat immunisoitumattomilla potilailla, joilla infliximabin jäännöspitoisuus oli alle 2 µg/ml.

IFX jäännöspitoisuus	Viimeisin väli	2. Viimeisin väli	Muuta
1,8 µg/ml	-2,1	2,1	
1,2 µg/ml	0,3	0,1	
1,8 µg/ml	-1	0	
1,5 µg/ml	0,7	ei tietoa	
1,8 µg/ml	-2,3	-2	aktiivin taudin vuoksi varhaistetusti
1,6 µg/ml	0,1	-0,1	
0,3 µg/ml	1,1	-3,1	hoito juuri aloitettu, välit tarkoituksenmukaiset
1,6 µg/ml	-0,1	1	
1,4 µg/ml	-0,1	0,4	
1,4 µg/ml	0,1	1,9	
0,6 µg/ml	0	0	
1,4 µg/ml	0,1	0	
1,9 µg/ml	0	1	
1 µg/ml	0,7	1,9	

**Taulukko 3.** Kahden viimeisen infuusiövälän poikkeamat viikkoina suunnitellusta potilailla, joiden infliximabin jäännöspitoisuus oli alle 2 µg/ml.

## 4. POHDINTA

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että infliximabin jäännöspitoisuuksien ja vasta-aineiden mittaamisella saadaan hoidon suunnittelun kannalta kallisarvoista tietoa ja ne ovat käytännön kliiniseen työhön täysin sovellettavissa. Näin saavutetaan tarkempi ote potilaan sairauden hoidossa sekä säästöjä hoitokustannuksissa.

Tutkimuksen aineistossa oli hyvin edustettuna keskeisimmät infliximabin reumatologiset käyttöaiheet. Potilasmateriaalissa oli laajasti pitkään reumasairautta sairastaneita sekä hiljattain sairastuneita. Sekä pitkään että lyhyen aikaa infliximabihoidossa olleet olivat hyvin edustettuina. Ikäjakama potilailla oli laaja. Puutteellisia tietoja varsinkin taudin aktiivisuusmittareissa oli melko monella potilaalla, kuten tulokset osiosta on havaittavissa. Mahdollinen virhelähde tutkimuksessa oli infliximabivasta-aineiden mittausmenetelmä. TNF- $\alpha$ -salpaajien vasta-aineiden mittausmenetelmiä on kritisoitu siitä, että ne eivät ole riittävän herkkiä tai vääriä positiivisia ja vääriä negatiivisia tuloksia esiintyy liikaa. (Best Practice Reumasairaudet 2013) Esimerkiksi laajasti käytetty bridging-ELISA-menetelmä mittaa vasta-aineita vain jos niiden pitoisuus on lääkeainepitoisuutta suurempi. (Hart ym. 2011) Tässä tutkimuksessa käytetyn RIA menetelmän on todettu olevan hieman herkempi, ja havaitsevan vasta-aineita myös infliximabipitoisuuden ollessa kohtalainen. (Steenholdt ym. 2013) Kuitenkin kaikkien yleisesti käytössä olevien menetelmien on todettu olevan keskenään vertailukelpoisia. (Steenholdt ym. 2014)

Aiemmin käytössä olleista biologisista lääkkeistä adalimumabi ja etanersepti olivat yleisimmät, kuten oli oletettavissakin. TNF- $\alpha$ -salpaajaryhmän ulkopuolelta käytettyjä biologisia lääkkeitä olivat ainoastaan T-solusalpaaja abatasepti ja B-solusalpaaja rituksimabi. Liitännäislääkkeitä luonnollisesti metotreksaatti oli yleisin. Sulfasalatsiinia ja prednisolonia käytettiin myös melko paljon, prednisolonia alle 7,5mg päiväannoksilla, kuten suositusten mukaan on aiheellista. (Nivelreuma: lääkärin käsikirja 2013) Infliximabia aiemmin saaneita potilaita oli aineistossa viisi. Tämänkaltaisen keskeytetyn hoidon on ajateltu lisäävän immunisoitumisen riskiä myöhemmin hoidon uudelleenaloituksen yhteydessä, heistä kuitenkin vain yhdellä todettiin vasta-aineita nyt.

Taudin aktiivisuus DAS28-indeksillä mitattuna oli alhainen noin 2/3 potilaista (69 %). Remissiossa oli tämän indeksin mukaan 56 % potilaista. Spondyloartropatiaryhmässä BASDAI-indeksin mukaan yli puolella taudin aktiivisuus oli hallinnassa ja toimintakyky BASFI-indeksillä mitaten oli hyvä 2/3 potilaista. Nämä yhdistettynä muihin aktiivisuustietoihin voidaan todeta, että valtaosalla infliximabia saavista potilaista tässä aineistossa tauti oli melko hyvässä hallinnassa.

Tässä aineistossa infliximabivasta-aineiden esiintyvyys (12,5 %) oli hieman matalampi kuin yleisesti tutkimuksissa on havaittu. (Vincent ym. 2013) Kuitenkin myös samaa tasoa olevia esiintyvyyksilukuja on raportoitu. (Jung ym. 2014) Eroa esiintyvyydessä saattaakin selittää käytetyt mittausmenetelmät. Kuitenkin parhaiten eron selittänee se, että immunisoituneita potilaita on jo pudonnut aineistosta pois aiemmin, sillä potilaita ei ole seurattu infliximabihoito alusta alkaen.

Ei-immunisoituneilla potilailla todettiin melko paljon matalia jäännöspitoisuuksia. Syynä tähän saattaa olla se, että heillä oli käytössä liian pieni annos tai liian pitkä infuusioväli. Kuitenkin on myös mahdollista, että juuri mittauksia edeltäneet infuusiovälit olivat jostakin syystä normaalia pidempiä. Hieman vaihtelua infuusioväleissä tapahtuu toki luonnollisestikin. Luultavasti pienillä vaihteluilla infuusioväleissä ei kuitenkaan ole käytännön merkitystä. Kuitenkin esimerkiksi infektiotaudit saattavat aiheuttaa infuusiokäynnin pidemmän siirron, ja tällöin infuusioväli saattaa venyä hieman liian pitkäksi, jolloin se jo näkyy jäännöspitoisuuksissa. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että yhden viikon, tai sen yli olevia poikkeamia suunnitellusta infuusiovälistä oli viimeisimmässä infuusiovälissä kahdeksalla potilaalla. Merkittävä poikkeama havaittiin kahdella potilaalla, heillä viimeisin infuusioväli oli 2,1 ja 2,3 viikkoa liian lyhyt, tosin molemmilla infliximabin jäännöspitoisuus oli 1,8 µg/ml, eli hieman tavoitepitoisuutta alhaisempi, ja toisella infuusio oli annettu tarkoituksella aikaistetusti aktiivin taudin vuoksi. Toiseksi viimeisessä infuusiovälissä viikon tai yli olevia poikkeamia oli kymmenellä potilaalla. Potilaista, joilla todettiin alle 2 µg/ml olevia jäännöspitoisuuksia vain yhdellä oli edeltävä infuusioväli pitkittynyt yli viikolla. Heistä neljällä toiseksi viimeinen infuusioväli oli pitkittynyt yli viikolla. Yhdellä potilaalla kyseessä oli vasta kolmas infuusio, joten jäännöspitoisuuden pitäisi olla korkea, syy jäännöspitoisuuden mataluuteen jäikin tässä tapauksessa epäselväksi. Matalat jäännöspitoisuudet siis suurimmalla osalla johtuivat todennäköisesti todellisuudessa liian pienestä infuusioannoksesta, tai liian pitkästä annosteluvälistä, ja hoitoa oli syytä muuttaa.

Huomattavalla osalla potilaista (41 %) jäännöspitoisuusmääritykset ja vasta-ainemääritykset johtivat infliximabihoito muuttamiseen. Usean potilaan kohdalla nämä muutokset olivat erilaisia, kuin mihin ilman jäännöspitoisuuksia ja vasta-ainemäärityksiä apuna käyttäen olisi päädytty. Potilailla, joilla päädyttiin huonon lääkevasteen vuoksi infliximabihoito vaihtamiseen todettiin



jäännöspitoisuuksien olevan tavoitealueella, ja vasta-ainemuodostusta ei ollut tapahtunut. Näiden potilaiden kohdalla ratkaisu olisi saattanut olla mahdollisesti infuusioannoksen nosto, tai infuusiovälin lyhentäminen, mikäli pitoisuusmääritystä ei olisi tehty. Näin ollen mahdollisesti tehokkaamman lääkehoidon löytäminen nopeutui ja vältettiin potilaan altistaminen turhille haittavaikutuksille, sillä jäännöspitoisuuden ollessa tavoitealueella ei annosnostosta ole odotettavissa lisähyötyä. (Vincent ym. 2013) Annosnostoon tai infuusiovälin lyhentämiseen päädyttiin yhdeksän potilaan kohdalla, tähän olisi luultavasti päädytty myös ilman jäännöspitoisuustietoja, mutta toisaalta riskinä olisi ollut edeltävänkaltaisen tilanne, jossa pitoisuus on tavoitealueella ja lääkevaihdoista olisi enemmän hyötyä. Annoslaskuun päädyttiin kahden potilaan kohdalla, vastaavaan toimenpiteeseen ei luultavasti olisi ryhdytty tietämättä infliximabijäännöspitoisuutta, vaan hoitoa olisi jatkettu turhan suurella annoksella tai turhan tiheään annostellen. Tässä saavutettiin siis myös säästöä hoitokustannuksissa.

Immunisoituneiden potilaiden kohdalla hoitoa olisi ilman vasta-ainemääriä ainakin osan kohdalla jatkettu, ja luultavasti olisi kokeiltu annosnostoa. Tällöin potilaat olisivat altistuneet turhaan haittavaikutuksille, esimerkiksi infuusioreaktioita esiintyy varsinkin potilailla joilla on infliximabia kohtaan vasta-aineita. (Bendtzen ym. 2006, van Schouwenburg ym. 2013) Lisäksi luonnollisesti saavutettiin myös säästöjä hoitokustannuksissa.

Yhteenvetona voidaan todeta, että tämä tutkimus tukee jäännös- ja vasta-ainepitoisuuksien käyttöä kliinisessä työssä infliximabia saavien potilaiden hoidossa. Näin menetellen infliximabin annostelu on tarkempaa, jolloin päästään todennäköisemmin optimaalisiin hoitotuloksiin. Hoitokustannukset pienenevät, kun hoito pystytään kohdistamaan vain siitä hyötyviin potilaisiin ja annokset saadaan sovitettua sopiviksi aiempaa tarkemmin.

## Lähteet

Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, ym. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3782-9

Bendtzen K. Anti-TNF- $\alpha$  biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy* 2012;4:1167-1179

Bendtzen K. Biologinen TNF- $\alpha$ :n estäjähoito ja immunofarmakologinen seuranta. *Best Practice Reumasairaudet* nro 1 2013

De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, ym. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66:133-4

Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1947-55

Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, ym. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1138-1143

Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, ym. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods* 2011;372:196-203

Jung SM, Kim HS, Kim HR, ym. Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *International Immunopharmacology*. 2014; 21(1):20-25

Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokin* 2007;46:645-60.

Krieckaert CLM, Nair SC, Nurmohamed MT, ym. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:361-8

Steenholdt C, Ainsworth MA, Tovey M, ym. Comparison of Techniques for Monitoring Infliximab and Antibodies Against Infliximab in Crohn's Disease. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2013;35:530-8

Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, ym. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1055-64

Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis research and therapy* 2011;13:5

Vincent F, Morand E, Murphy K, ym. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72:165-178

Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:164-172

Wolbink GJ, Vis M, Lems W, ym. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:711-15

[www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Hakala M. Nivelreuma. Lääkäriin käsikirja 2013.